

SÉRIE : D. I.
N° D'ORDRE : 36

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FERRAND

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR-INGÉNIEUR
EN PHYSIOLOGIE ANIMALE

PAR

JEAN-PIERRE BARLET

Ingénieur Agricole
Licencié ès-Sciences

PREMIÈRE THÈSE :

ETUDE DE LA CLEARANCE FRACTIONNELLE HÉPATIQUE DE LA BROMESULFONEPHTALÉINE
ET DE L'ÉVOLUTION DU TAUX DES GAMMA-GLOBULINES SÉRIQUES
CHEZ LE VEAU DE LA NAISSANCE AU SEVRAGE

DEUXIÈME THÈSE :

" Propositions données par la Faculté "

Soutenues publiquement le 28 JUIN 1967 devant la commission d'examen

MM. P. DELOST, Professeur à la Faculté, *Président.*

L. JOYON, Maître de Conférences à la Faculté, *Examineur.*

M. BROCHART, Directeur de Recherches à l'I. N. R. A., *Examineur.*

G. FAUCONNEAU, Directeur de Recherches à l'I. N. R. A., *Examineur.*

SÉRIE : D. I.
N° D'ORDRE : 36

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FERRAND

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR-INGÉNIEUR
EN PHYSIOLOGIE ANIMALE

PAR

JEAN-PIERRE BARLET

Ingénieur Agricole
Licencié ès-Sciences

PREMIÈRE THÈSE :

ETUDE DE LA CLEARANCE FRACTIONNELLE HÉPATIQUE DE LA BROMESULFONEPHTALÉINE
ET DE L'ÉVOLUTION DU TAUX DES GAMMA-GLOBULINES SÉRIQUES
CHEZ LE VEAU DE LA NAISSANCE AU SEVRAGE

DEUXIÈME THÈSE :

" Propositions données par la Faculté "

Soutenues publiquement le 28 JUIN 1967 devant la commission d'examen

MM. P. DELOST, Professeur à la Faculté, *Président*.

L. JOYON, Maître de Conférences à la Faculté, *Examineur*.

M. BROCHART, Directeur de Recherches à l'I. N. R. A., *Examineur*.

G. FAUCONNEAU, Directeur de Recherches à l'I. N. R. A., *Examineur*.

THÈSES

DE LA FACULTÉ DES SCIENCES

DE L'UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FERRAND

LE GÉNÉRAL DE L'UNIVERSITÉ

LE GÉNÉRAL DE L'UNIVERSITÉ

LE GÉNÉRAL DE L'UNIVERSITÉ

LE GÉNÉRAL DE L'UNIVERSITÉ

LE GÉNÉRAL DE L'UNIVERSITÉ

LE GÉNÉRAL DE L'UNIVERSITÉ



LE GÉNÉRAL DE L'UNIVERSITÉ

LE GÉNÉRAL DE L'UNIVERSITÉ

LE GÉNÉRAL DE L'UNIVERSITÉ

LE GÉNÉRAL DE L'UNIVERSITÉ

LE GÉNÉRAL DE L'UNIVERSITÉ

PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTE DES SCIENCES
POUR L'ANNEE SCOLAIRE 1966-1967

=====

Doyen : M. ROQUES Maurice
1er Assesseur : M. SAUREL Jean
2ème Assesseur : M. RAOULT Gaston

PROFESSEURS

M. RAMBAUD René	Chimie
M. BLANC Eugène	Mécanique Rationnelle
M. ROQUES Maurice	Géologie
M. LAPADU-HARGUES Pierre	Minéralogie
M. TRUFFAULT Robert	Chimie Organique
M. LUTZ Hubert	Biologie Animale
M. RAOULT Gaston	Physique
M. CHAMPAGNAT Paul	Physiologie Végétale
M. DUPLESSIS-KERGOMARD Alain	Chimie
M. AVAN Louis	Physique Expérimentale
M. PARIAUD Jean-Charles	Chimie Physique
Mme HENNEQUIN Françoise	Mathématiques
Mlle BERTHET Ginette	Physique
M. LOISEAU Jean	Botanique
M. COMBE René	Physique
M. de PUYTORAC Pierre	Zoologie
Mme AVAN Madeleine	Physique
Mlle DONDON Marie-Louise	Chimie Physique
M. DELOST Paul	Physiologie Animale
M. SAUREL Jean	Physique
M. VIALARD André	Chimie
M. KOLHMULLER Robert	Chimie Minérale
M. GUILLAUME Marcel	Algèbre
M. COMBE Jean	Physique Générale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. PETERLONGO Jean-Marc	Géologie
M. BAILLAUD Lucien	Botanique
M. VESSIERE Roger	Chimie
M. BATHIER Marcel	Physique
Mlle. DUCHER Suzanne	Chimie
M. HENNEQUIN Paul Louis	Mathématiques
M. FALGAS Maurice	Mathématiques
M. ROCHE Jean Etienne	Physique
M. MARTINET Pierre	Chimie
M. MAISONNEUVE Jacques	Géologie
M. CAPESTAN Michel	Chimie
M. LENOIR Marcel	Mathématiques

MAITRES DE CONFERENCES

M. THOMAS Jean	Physique
M. BERNARD Maurice	Physique
M. JOYON Louis	Zoologie
M. ISABELLE Didier	Physique
M. CAUBERE Paul	Chimie
M. SOULAGE René	Géophysique Générale
M. DUFAURE Jean-Paul	Biologie Animale

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

M. CHADEYRAS Marcel	Mathématiques
M. BADRIKIAN Albert	Mathématiques
Mme BESSERRE Anne-Marie	Mathématiques
M. BOILLAT Guy	Mathématiques
M. ARIBAUD François	Mathématiques
M. LE Thanh Phong	Mathématiques

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M. VO-KHAC KHOAN	Mathématiques
------------------	---------------

ATTACHEE PRINCIPALE

Mme CHOPART Marie-Louise



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546606_0019

ETUDE DE LA CLEARANCE FRACTIONNELLE HEPATIQUE DE LA BROMESULFONEPHTALEINE
ET DE L'EVOLUTION DU TAUX DES GAMMA-GLOBULINES SERIQUES CHEZ LE VEAU
DE LA NAISSANCE AU SEVRAGE

=====

Par J.P. BARIET

Ingénieur Agricole-Licencié-ès-Sciences

Laboratoire de Physiopathologie de la Nutrition

Centre de Recherches Zootechniques et Vétérinaires

THEIX - 63 - Saint-Genès-Champanelle

=====

En nous permettant de commencer dans son laboratoire une thèse pour l'obtention du diplôme de Docteur-Ingénieur en Physiologie Animale, Monsieur le Professeur DELOST nous a permis de réaliser notre vœu : approfondir nos connaissances dans le domaine de la physiologie des mammifères. Pour les connaissances qu'il nous a permis d'acquérir grâce à un enseignement remarquable, la confiance qu'il nous a toujours témoignée, nous lui exprimons notre profonde reconnaissance.

A nos premiers pas dans le domaine de la recherche nous nous faisons un honneur d'associer Messieurs BROCHART et LARVOR : leurs connaissances scientifiques et leurs conseils nous ont toujours été très utiles. En nous permettant, au prix de nombreuses difficultés, d'obtenir un poste parmi le personnel du cadre scientifique de son laboratoire, Monsieur BROCHART nous a fait preuve de l'estime qu'il nous portait. Nous sommes particulièrement heureux qu'il participe aujourd'hui à notre Jury de thèse et nous lui adressons nos plus sincères remerciements.

Notre plus dévouée gratitude va à Messieurs JOYON et FAUCONNEAU. L'intérêt bienveillant que Monsieur Joyon a porté à nos études et à notre travail a toujours été pour nous un précieux réconfort. Nous bénéficions de fréquentes et fructueuses entrevues avec Monsieur FAUCONNEAU. C'est pour nous un honneur et un plaisir qu'ils acceptent de participer à l'examen de ce travail.

Monsieur MATHIEU, Maître de Recherches à l'I.N.R.A., a aimablement mis à notre disposition les animaux dont il disposait. Il en est de même de Monsieur DARPOUX, Ingénieur Général d'Agronomie, en ce qui concerne les animaux du domaine du Lycée Agricole de Clermont-Ferrand Marmilhat. Nous tenons à les remercier pour nous avoir permis de réaliser notre expérimentation.

Nos remerciements vont encore à tout le personnel du Laboratoire de Physiologie Animale de la Faculté des Sciences de Clermont et du Laboratoire de Physiopathologie de la Nutrition du C.R.Z.V. de Theix, qui nous ont apporté, avec beaucoup de gentillesse, une aide particulièrement efficace.

SOMMAIRE

I. Introduction : les divers tests hépatiques. Leurs buts.	Page	1
II. Travaux expérimentaux :	"	4
1°) Le test de la Bromesulfonephthaléine	"	4
A. Principe	"	4
B. Le test de la BSP chez l'homme	"	7
C. Le test de la BSP chez les animaux domestiques	"	8
D. La clearance fractionnelle hépatique de la bro- mesulfonephthaléine chez le veau.	"	10
a) Matériel et méthodes	"	10
b) Résultats	"	14
E. Comparaison de l'élimination de la Bromesulfone- phthaléine et du Rose Bengale chez le veau	"	16
a) Intérêt de l'emploi du Rose Bengale	"	16
b) Matériel et méthodes	"	17
c) Résultats	"	19
2°) Les gamma-globulines chez le veau	"	19
A. La transmission de l'immunité chez les différentes espèces animales.	"	19
B. Structure des immunoglobulines	"	20
C. L'absorption des immuno-globulines colostrales par le veau	"	20
a) Origine des immuno-globulines colostrales chez la vache	"	20
b) Absorption des gamma-globulines par le veau	"	20
D. Evolution du taux de gamma-globulines chez le veau de la naissance au sevrage	"	21
a) Intérêt de l'étude de cette évolution	"	21
b) Matériel et méthodes	"	22
c) Résultats	"	23
- Résumé	"	26
- Bibliographie	"	27

I. Introduction : les divers tests hépatiques et leurs buts.

Le foie régulateur du métabolisme glucidique et protidique est aussi un organe d'excrétion. Le parenchyme hépatique peut être schématiquement représenté comme une couche de cellules dont une face constitue la paroi des canaux biliaires et dont l'autre face est en contact avec le sinus veineux. Les activités de la surface biliaire consistent essentiellement en l'élaboration de la bile, c'est-à-dire à l'excrétion d'eau, de bilirubine, de sels biliaires, de cholestérol, et de pigments divers. Du côté des vaisseaux sanguins, sont maintenus les équilibres dynamiques avec le sang par lesquels le métabolisme des hydrates de carbone, des protéines, des graisses et de leurs dérivés est régularisé. A l'intérieur du cytoplasme des cellules parenchymateuses sont élaborées des enzymes permettant l'accumulation, la polymérisation, la conjugaison, l'oxydation, la réduction des groupements chimiques. Il a toujours paru intéressant au clinicien de chercher à dissocier ces différentes fonctions, du fait que la déficience de l'une d'entre elles n'entraîne pas obligatoirement une altération des autres processus métaboliques. De plus, de par sa position, le foie est un organe très difficile à explorer : c'est donc pour essayer de localiser et d'évaluer les troubles hépatiques que sont pratiqués différents tests. On peut les classer en quatre catégories :

- 1°) Les tests basés sur la sécrétion et l'excrétion hépatique
- 2°) Les tests basés sur les fonctions biochimiques hépatiques
- 3°) Les tests basés sur l'activité enzymatique hépatique
- 4°) Les tests divers.

1°) Les tests destinés à évaluer la sécrétion et l'excrétion hépatique :

Parmi ceux-ci, certains sont basés sur la mesure quantitative des pigments biliaires, d'autres sur l'aptitude du parenchyme hépatique à éliminer certains colorants du plasma.

a) Pigments biliaires : Bien que le métabolisme des pigments biliaires soit complexe et, à l'heure actuelle, encore mal élucidé (il semble notamment que, bien que la bilirubine provienne en grande partie de la protoporphyrine hémoglobinique, il puisse s'en former dans le foie par un processus autre que la dégradation de l'hémoglobine (GAJDOS A., 1966), il est bien connu que l'accumulation de la biliru-

bine dans le plasma détermine l'ictère. Le test de VAN DER BERGH, basé sur la coloration rouge que donne la bilirubine avec l'acide di ~~z~~obenzène-sulfonique, permet de connaître le taux de bilirubine plasmatique.

b) Clearance des colorants introduits dans le sérum :

La captation, la conjugaison et l'excrétion de ces substances par le foie permet de mesurer à la fois la fonction excrétrice du foie et le flux sanguin hépatique. A côté de la Bromesulfonephtaléine qui est le colorant le plus fréquemment utilisé, on emploie aussi parfois le Rose Bengale et le Vert d'Indocyanine.

2°) Tests destinés à évaluer les fonctions biochimiques :

a) Epreuves basées sur le métabolisme des sucres :

Test de tolérance au galactose : utilisé aussi bien en médecine humaine qu'en expérimentation vétérinaire, il permet, après injection intraveineuse d'une quantité de galactose devant être captée entièrement par le foie, de déceler une anomalie hépatique si des traces de ce sucre persistent encore dans le sang une heure après l'injection.

Test de tolérance au lévulose : proposé en 1953 par LICHTMAN, on s'est aperçu depuis qu'il n'avait qu'une valeur médiocre pour apprécier l'intégrité du parenchyme hépatique car le seuil d'élimination rénale de cet hexose est très bas chez l'homme.

b) Epreuves basées sur le métabolisme protidique :

- Albumine sérique : le taux d'albumine sérique (3,5 - 5 g/100 ml chez l'homme normal) ne varie pas brutalement lors d'une atteinte hépatique : en effet seulement 12 % et 5 % de l'albumine circulante sont synthétisés par jour dans le foie respectivement chez le chien et la vache : ce test ne peut avoir de valeur diagnostique seulement assez longtemps après la formation de la lésion.

- Globulines sériques : alors que l'on comprend aisément la diminution lente du taux d'albumine sérique dans certains troubles hépatiques, on comprend mal l'augmentation simultanée, dans les mêmes conditions, de certaines globulines sériques et en particulier des gamma-globulines. La destruction du tissu hépatique peut sans doute amener la formation d'anticorps homologues, ce qui se traduirait par une élévation du taux de gamma-globulines (CORNELIUS C.E., 1963).

- Test de tolérance aux acides aminés : le taux de désamination d'acides aminés injectés, tels que la tyrosine et l'arginine, a été utilisé comme test fonctionnel hépatique chez l'homme et les animaux. Cependant dès 1927, MANN a pu montrer qu'il fallait qu'environ 85 % du parenchyme hépatique soit détruit pour que ce test soit vraiment significatif!

c) Epreuves basées sur le métabolisme lipidique :

Cholestérol sérique libre et estérifié : dès 1862, FLINT essaya de différencier les types d'ictères d'après le taux de cholestérol sérique. Il est maintenant bien établi que dans tous les troubles aigus ou chroniques du parenchyme hépatique, le rapport cholestérol libre/cholestérol estérifié (normalement égal à 0,45 chez l'homme) est considérablement augmenté du fait d'un ralentissement des processus d'estérification.

3°) Tests basés sur la mesure de l'activité enzymatique sérique :

Les variations de la concentration des enzymes sériques (mesurées par leur activité biochimique) peuvent être dues à trois processus :

- L'élévation du taux d'enzymes circulantes peut être causée par une libération anormale de celles-ci par suite d'une augmentation de la perméabilité de la membrane des cellules du parenchyme hépatique : ceci est vrai entre autres pour les transaminases glutamique pyruvique (TGP) et glutamique oxalacétique (TGO) et pour l'arginase.

- Cette augmentation peut être due à une diminution d'excrétion biliaire : c'est ce qui se passe pour la phosphatase alcaline.

- Enfin leur diminution peut être due à une inhibition de leur synthèse dans le foie : ceci est valable pour la cholinestérase.

En ce qui concerne les enzymes sériques dont la concentration augmente lors des nécroses hépatiques il faut distinguer celles qui sont relativement spécifiques du foie, comme la TGP et la sorbitoldéhydrogénase, de celles dont l'origine est très variable : la TGO est également présente dans le muscle en grande quantité, et se trouve libérée dans les myopathies.

4°) Tests divers :

a) Biopsies hépatiques :

Bien que la biopsie hépatique ne soit pas un test fonctionnel classique, elle peut rendre de grands services pour confirmer un diagnostic, en particulier dans les cas de tumeurs hépatiques.

b) Cholécystographie :

elle est particulièrement intéressante dans les cas de troubles biliaires ; l'ingestion orale d'acide ²⁴phényl-propionique opaque aux rayons X permet de bien mettre en évidence le système biliaire intra et extra-hépatique ainsi que la vésicule biliaire.

Ainsi le test de la BSP et l'évolution du taux de gamma-globulines ne sont pas sans aucune relation : bien que la mesure du taux de gamma-globulines de l'individu

permette de voir essentiellement l'aptitude de celui-ci à synthétiser des anticorps, c'est-à-dire à résister à l'infection, elle peut donner une indication sur la régulation du métabolisme protidique à l'intérieur du parenchyme hépatique. De plus, certaines lésions de cet organe, comme celles causées par la douve, se manifestent biochimiquement par une élévation du taux de gamma-globulines (NIKOLIC B. et al; 1962).

II Travaux expérimentaux :

Nos travaux ont eu pour but d'essayer de définir les valeurs normales de la clearance fractionnelle hépatique de la Bromesulfonephtaléine et celles de la gamma-globulinémie chez le veau de la naissance à deux mois.

1°) Le test de la Bromesulfonephtaléine :

A. Principe : le foie est capable d'extraire du sang un certain nombre de substances exogènes lesquelles auront, dans cet organe, un devenir différent selon leur nature. L'étude de ces épurations permet ainsi d'obtenir une information sur la capacité fonctionnelle de l'organe. On peut répartir en trois groupes les substances employées pour ces études :

- Les colloïdes : ils sont spécifiquement captés par le système réticulo-endothélial. Lorsque la dose utilisée n'est pas excessive on retrouve dans les cellules de Küppfer 90 à 95 % de la quantité injectée (HALPERN B.N. et al., 1951). Dans ce cas, en plus de la nature du colloïde utilisé, dans la cinétique de la disparition sanguine de celui-ci interviennent la concentration initiale, l'activité granulopexique des cellules de Küppfer, le débit sanguin sinusoidal et la masse hépatique (HALPERN B.N. et al., 1953, 1954, 1956). Parmi les corps que l'on peut ranger dans ce premier groupe on trouve l'encre de Chine, l'or colloïdal radioactif (SHEPPARD G.W., GILBERT J., HAHN P.F., 1951), le phosphate de chrome colloïdal (DOBSON E.L., JONES H.B., 1952), la sérum-albumine (HALPERN B.N. et al., 1956).

- Le galactose : il s'accumule dans les cellules du parenchyme hépatique où il est transformé par un système enzymatique spécifique auquel est liée son épuration sanguine. De plus, celle-ci subit l'influence de l'élimination urinaire proportionnelle à la concentration sanguine comme ont pu le montrer DOMINGUEZ et POMERENE en 1944.

- Les colorants : après avoir été captés par le parenchyme hépatique, ils sont excrétés dans la bile, où on peut les retrouver à des concentrations plusieurs centaines de fois supérieures à celles observées dans le plasma à la suite de l'inter-

vention d'un processus sécrétoire actif. Parmi ceux-ci, hormis le Rose Bengale (tétra-iodotétrachloro-fluorescéine) (DELPAT G.D., 1923) et le Vert d'Indocyanine (HUNTON D.B., BOLMAN J.I., HOFFMAN H.M., 1960), la phénol-tétrabromophtaléine disulfonate de sodium (B.S.P.) (ROSENTHAL J.M., WHITE E.C., 1925) est la plus employée en clinique humaine et en physiologie expérimentale. Deux techniques sont utilisées :

- la perfusion continue à taux constant (BRADLEY S.E. et al., 1945) : la concentration sanguine atteint une valeur qui demeure bientôt constante ; on a pu ainsi calculer une clearance fractionnelle corrigée par un coefficient d'efficacité hépatique (pourcentage de BSP extraite de l'unité de volume de sang en un seul passage à travers le foie) pour obtenir le volume sanguin total qui irrigue le foie dans l'unité de temps.

- l'injection d'une dose unique : cette méthode très utilisée (LAVERS G.D. et al., 1949 - GOODMAN R.D., 1952) permet de s'apercevoir que la décroissance de la concentration sanguine initiale s'effectuant exponentiellement en fonction du temps. De plus les courbes obtenues présentent deux segments : le premier à forte pente correspond vraisemblablement à l'accumulation du colorant dans le foie, le second à pente plus faible, influencé par les états pathologiques correspondrait à l'élimination biliaire de la substance (CAROLI J., NYS A., ALLIOT G., 1956). Récemment, on a pu mettre au point un diagramme corrélatif permettant d'analyser les deux parties de la courbe en fonction l'une de l'autre, améliorant considérablement les possibilités diagnostiques et l'étude évolutive (ALBOT G., TOULET J., 1965) ; de plus les travaux d'ALBOT et TOULET semblent montrer que "l'épreuve explore plus la capacité d'excrétion de la cellule hépatique que ses possibilités de fixation". L'ensemble de toutes ces observations a permis de mettre en évidence les quatre groupes de facteurs principaux réglant le devenir de la BSP injectée par voie intraveineuse :

- l'espace de diffusion de la BSP
- sa captation par les tissus et en particulier le parenchyme hépatique
- son excrétion biliaire
- son métabolisme particulier.

L'espace de diffusion de la BSP :

Dès 1948, l'injection simultanée de Bleu Evans et de BSP au chien permit de s'apercevoir que les volumes de répartition de ces deux substances étaient les mêmes : l'espace de diffusion de la BSP correspond donc au volume plasmatique (COHN C., LEVINE R., KOJINSKIN M., 1948). Il semble que l'explication de ces résultats réside dans le fait que les phtaléines halogénées s'unissent exclusivement à l'albu-

mine (DELCOURT A., 1958). Cependant d'après des travaux récents l'affinité des lipoprotéines α_1 plasmatiques pour la BSP et le Vert d'Indocyanine serait supérieure à celle de l'albumine pour ces mêmes colorants (BAKER K.J., 1966).

Donc la fixation du colorant par les protéines plasmatiques peut suffire à expliquer la nature de l'espace de diffusion.

La captation de la BSP par le parenchyme hépatique :

En 1941, CANTAROW et WIRTZ étudiant la relation entre vitesse d'épuration sanguine du colorant et vitesse d'excrétion biliaire conclurent que l'excrétion devait être précédée par une phase de stockage dans le foie. On pensa tout d'abord que le système réticulo-endothélial de l'organe (cellules de Küppfer) devait jouer un rôle important dans cette accumulation hépatique : l'utilisation du colorant marqué au soufre radioactif permit de voir qu'il n'en était rien, le produit se concentrant uniquement dans les cellules parenchymateuses (KREBS J., BRAUER R.W., 1949). Pour BRAUER et de nombreux autres auteurs le processus de captation de la BSP ne peut se réaliser que grâce à la formation d'un complexe entre le colorant et les protéines plasmatiques, notamment l'albumine (BAKER K.J., BRADLEY S.E., 1966). La circulation sanguine jouerait un rôle primordial dans le processus ainsi que la structure sinusoidal du foie (BRAUER R.W., 1957).

L'élimination biliaire de la BSP :

Chez le rat, la BSP est éliminée rapidement dans la bile, à des concentrations très supérieures (900 fois) à celles du sang au même moment (BOURDON G., FAUVERT R., 1958). Cette élimination est réduite lors de certaines lésions de la cellule hépatique, comme celles obtenues par intoxication au tétrachlorure de carbone (RUCKE-BUSCH Y., 1966). Elle peut être accrue en augmentant le débit biliaire par le déhydrocholate de sodium (BOURDON G. et al., 1960).

Les métabolites de la BSP.

Pendant longtemps la similitude des colorations obtenues avec la BSP recueillie dans la bile et celle injectée fit croire que le produit recueilli par fistule biliaire était identique à celui qui avait été injecté.

Cependant depuis déjà quelques années (KREBS J.S., BRAUER R.W., 1958) on sait qu'il n'en est rien. KREBS et BRAUER montrèrent que la BSP recueillie dans la bile d'un rat était analogue au point de vue colorimétrique à celle injectée, mais en chromatographiant sur colonne la première on obtenait trois fractions bien distinctes, I, II, III. De plus, chez les diverses espèces utilisées en expérimentation par ces auteurs (poulet, rat, chat, chien, mouton) il y a une transformation métabolique mais la distribution des fractions I, II et III forme un profil caractéristique de l'espèce. Depuis on a mis en évidence chez le chien le rôle du glutathion

dans les transformations métaboliques, et notamment la conjugaison de la BSP (JAVITT N.B., 1961). De plus, l'étude des trois fractions obtenues par chromatographie de la BSP biliaire semble montrer que la fraction I correspond à la BSP injectée, laquelle sans avoir subi de transformation, se conjuguerait avec le glutathion donnant ainsi la fraction III. Celle-ci se conjuguerait avec la cystéine pour aboutir à la fraction II. Ce mécanisme coïncide parfaitement avec les données classiques concernant le rôle des acides aminés dans les processus de détoxication (THIAULT G.A., SY M., FERRANDO R., 1965).

En conclusion, il semble bien que "deux facteurs concourent à l'épuration sanguine de la BSP":

- la captation par les tissus : immédiate, indépendante de l'intégrité cellulaire, proportionnelle au débit sanguin et à la concentration.
- l'élimination biliaire par contre, sous la dépendance d'un mécanisme complexe d'activités enzymatiques, est d'efficacité limitée" (BOURDON G., 1964).

B. L'épreuve de la BSP chez l'homme :

Considéré comme un excellent moyen de prospection du parenchyme hépatique, notamment dans de nombreux cas où les autres tests ne donnent pas des résultats significatifs (DELANNE R. et al., 1960), l'épreuve de la BSP est couramment utilisée en clinique humaine.

Une technique permettant de mesurer la clearance fractionnelle du colorant par le foie a été mise au point par FAUVERT (FAUVERT R., 1961). La clearance d'une substance, c'est le volume de plasma qu'un organe peut complètement épurer de cette substance dans l'unité de temps choisie (généralement la minute). Ce volume peut être exprimé :

- soit en millilitres par minute, comme en néphrologie : c'est la clearance absolue.

- soit en pourcentage du volume plasmatique total : c'est la clearance fractionnelle. Clearance absolue et clearance fractionnelle sont réunies par la relation

$$\text{clearance absolue} = \text{clearance fractionnelle} \times \text{volume plasmatique total}$$

(FAUVERT R., 1961).

Dire que la clearance fractionnelle hépatique d'un colorant est 0,30 signifie que 30 % du volume plasmatique total sont débarrassés de ce colorant par le foie en une minute. Chez l'homme normal la clearance fractionnelle hépatique (K) de la BSP est

égale à 0,145 ; un chiffre inférieur à 0,110 peut être considéré comme franchement anormal.

Dans les cirrhoses $0,030 \leq K \leq 0,090$

Dans les hépatites aiguës $0,020 \leq K \leq 0,080$

Dans les obstructions biliaires $0,010 \leq K \leq 0,050$

Les abcès intra-hépatiques, les kystes hydatiques, les cancers, amènent des valeurs de K comprises entre 0,60 et 0,100. Chez certains sujets atteints d'hémopathie maligne et de paludisme, K peut dépasser 0,200 (FAUVERT R., 1961). DELANNE et ses collaborateurs indiquent des valeurs identiques (DELANNE R. et al., 1960). Selon certains auteurs (OBRINSKY W., DENLEY M.L., BRAUER R.W., 1952) le pourcentage de rétention de la BSP injectée à raison de 5 mg par kilo de poids corporel chez le nouveau-né prématuré, pourrait donner une valeur intéressante de l'âge exact de l'enfant ; il semblerait en effet qu'une excrétion imparfaite soit davantage liée à un très jeune âge plutôt qu'à une interruption brusque de la vie foetale. Cependant il serait vain de vouloir attribuer un diagnostic précis à telle ou telle valeur de K ; en effet une clearance hépatique dépend de deux facteurs : le débit plasmatique hépatique et l'efficacité d'épuration. Ainsi une insuffisance cardiaque amenant une diminution du débit sanguin hépatique peut se traduire par une valeur de K inférieure à 0,10 (FAUVERT R., 1961) laquelle sera sans relation aucune avec un quelconque trouble hépatique.

C. L'épreuve de la BSP chez les animaux domestiques :

- Chez les oiseaux de basse-cour :

Chez le poussin il a été montré (CAMPBELL J.G., 1959) qu'il s'établissait des relations étroites entre clearance et équilibre oestrogènes-androgènes. Chez le dindon (CLARKSON M.J., RICHARDS T.G., 1967), pendant 45 minutes après l'injection d'une dose de colorant de l'ordre de 5 mg par kilo de poids vif, les taux de transfert de la BSP entre de plasma et le foie et entre le foie et la bile sont respectivement de l'ordre de 0,35 d'une part et 0,12 d'autre part.

- Chez le chien :

DRILL et IVY en 1944 prouvèrent la supériorité du test chez cet animal pour déceler toute atteinte hépatique, ce qui fut confirmé par SVIREPLY en 1960 et HOERLFIN et GREENE en 1960. Chez l'animal normal le taux de BSP plasmatique ne devait pas dépasser 10 % de la quantité injectée après 30 minutes. Cependant le taux de persistance ne semble pas proportionnel à la gravité des lésions hépatiques (CORNELIUS C.E., 1963).

- Chez le cheval :

Par suite de la disparition rapide du colorant injecté dans le plasma de cette espèce, dès 1957 CORNELIUS proposa d'utiliser la méthode de clearance fractionnelle chez cet animal. Cependant on a pu obtenir des différences significatives avec les seules valeurs de rétention plasmatique du colorant : alors qu'elle était de 11,1 % chez 14 chevaux sains, elle s'élevait à :

- 19,5 % dans les affections hépatiques chroniques
- 22,5 % dans les cas de dégénérescence hépatique
- 45,1 % dans les cas d'hépatite aiguë
- 49 % dans les nécroses hépatiques (SOVA Z., KOMAREK J., 1964 a).

Des résultats concordants furent obtenus par la mesure de K dans des affections identiques (SOVA Z., KOMAREK J., 1964 b).

- Chez les ruminants :

Chez la chèvre et le mouton le test est difficile à effectuer, car chez ces deux animaux la BSP est éliminée très rapidement par le foie ; le calcul du taux de rétention semble préférable à celui de K car le colorant est éliminé de façon rigoureusement exponentielle par le foie seulement pendant les 7 minutes qui suivent l'injection (HANSEN N.A., 1962 - CORNELIUS C.E., 1963). Cependant en prélevant du sang régulièrement toutes les deux minutes pendant 30 minutes après l'injection, des auteurs anglais ont pu mesurer K sur un lot de brebis soumis à divers régimes alimentaires ; cette expérimentation a permis de mettre en évidence que la teneur en acides aminés du régime des animaux pouvait modifier considérablement la valeur de K : en effet pendant l'été, alors que l'herbe donnée aux brebis est riche en protéines, les valeurs de K sont voisines de 0,33 alors qu'elles tombent aux alentours de 0,25 chez les mêmes animaux nourris avec un régime pauvre en acides aminés (FORBES T.N., SINGLETON A.G., 1966). Ces résultats concordent avec les données de THIAULT et ses collaborateurs mettant en évidence le rôle des acides aminés dans les processus de détoxication (THIAULT G.A., SY M., FERRANDO R., 1965). Ils rejoignent également les seuls résultats obtenus chez le porc par PRINZ et FIESEL en 1957 : chez un porc normal de 30 kg le taux de rétention était de l'ordre de 5 % cinq minutes après l'injection. Chez un animal identique nourri pendant 3 mois avec un régime pauvre en protéines, le taux de rétention s'élevait alors aux alentours de 15 %.

Chez les bovins, la mesure de la clearance fractionnelle hépatique de la BSP a été effectuée chez la vache. Chez des vaches laitières de race Holstein, la valeur

moyenne de K serait de l'ordre de 0,19. Cette valeur de K est indépendante du taux de colorant injecté, du volume plasmatique et de l'âge de l'animal (MIXNER J.P., ROBERTSON W.G., 1957). Des résultats identiques ont été obtenus quelques années plus tard (CORNELIUS C.E., 1963) : chez la vache adulte normale K serait voisin de 0,22 avec des écarts variant entre 0,17 et 0,28. Les valeurs obtenues sont identiques lorsque l'on injecte 1 gramme de colorant à l'animal ou un milligramme par 500 grammes de poids vif : le fait d'injecter une dose standard présente en outre l'avantage d'éviter les pesées d'animaux.

La clearance fractionnelle est nettement abaissée ($K \neq 0,07$) chez les laitières souffrant d'hépatite purrulente ou parasitées par la douve ($K \leq 0,05$) (CORNELIUS C.E., 1963) ainsi que dans les cas d'acétonémie ($K \neq 0,09$) (ROBERTSON W.G. et al., 1960). La clearance fractionnelle de la BSP a aussi été mesurée in vitro sur des foies de bovins isolés et perfusés (CHAPMAN N.D., et al., 1960) ; K est de l'ordre de 0,15 ; cette valeur n'est pas modifiée quel que soit le vaisseau sanguin utilisé pour la perfusion : artère hépatique, veine porte ou artère hépatique et veine porte à la fois.

Les données concernant le veau sont réduites : chez des animaux Holstein pesant de 40 à 70 kilogrammes, les valeurs de K varient entre 0,132 et 0,203 (MIXNER J.P., ROBERTSON W.G., 1957).

D. La clearance fractionnelle de la BSP chez le veau :

Avant d'étudier les variations de la clearance fractionnelle de la BSP liées à un état pathologique, il était indispensable d'étudier les variations de K en fonction de l'âge et de la croissance corporelle du jeune veau (qui reflète en partie son état physiologique). On pouvait imaginer que, au moment de l'apparition du phénomène de rumination, le développement des réservoirs gastriques qui s'accompagne de modifications de débit sanguin et d'une colonisation bactérienne devait modifier les valeurs de la clearance fractionnelle (CORNELIUS C.E., 1963), cette période du début de la rumination étant souvent une période critique dans la vie de l'animal.

a) Matériel et méthodes :

L'expérimentation a été réalisée sur 36 veaux de race Française Frisonne Pie-Noire appartenant au domaine annexé au Centre de Recherches Zootechniques et Vétérinaires de THEIX ou à celui du Lycée Agricole de CLERMONT-FERRAND - FARNILHAT et 5 veaux charolais appartenant à une exploitation agricole de la Creuse.

Les tests sont effectués sur chaque animal à l'âge de :

- 2 jours
- 8 jours
- 15 jours
- 1 mois
- 1 mois et demi
- 2 mois.

On note en outre chaque fois le poids, l'état de santé, la température corporelle de l'animal.

L'animal étant maintenu immobile, le cou tendu dans le prolongement du corps on injecte dans une veine jugulaire externe 10 millilitres d'une solution de Brome-sulfone phtaléine à 30 mg par centimètre cube (S.E.R.B. - PARIS (XX^e)). On injecte une dose constante quel que soit l'âge de l'animal : le fait d'employer une dose constante ne modifie pas la clearance fractionnelle de la BSP, la pente de la droite (Graphique I) restant inchangée (CORNELIUS C.E., 1963). Simultanément on note l'heure exacte de l'injection.

On prélève 8 millilitres de sang sur héparine à l'autre jugulaire environ deux minutes trente, cinq minutes et sept minutes trente après l'injection : ce qui importe surtout c'est de noter l'heure exacte du prélèvement.

Le sang récolté est centrifugé à 3000 tours/minute pendant cinq minutes et on prélève le plasma. A cet effet on utilise deux tubes à essais : le premier servira de blanc, le second sera utilisé pour le dosage (on élimine ainsi les variations d'intensité de coloration du plasma, très fréquentes chez le veau). On utilise les volumes suivants :

	Blanc	Dosage
Eau distillée	4 ml	4 ml
Plasma	0,5 ml	0,5 ml
HCl 0,5 N	0,5 ml	
NaOH 0,5 N		0,5 ml

Relation entre la clearance fractionnelle de la
BSP et le poids des animaux

Age des animaux		
1 mois	1 mois 1/2	2 mois
		Poids
		103,0 kg
		79,2
		79,3
		73,2
		64,0
		60,5

1 du lot de
EIX qui sont
elle de la
mois.

faits sui-

le milieu

ance pendant
i se mani-
ntation de

.../...

la masse fonctionnelle hépatique au cours de cette période puisque nous travaillons à dose constante de BSP.

3°) - A cette période d'augmentation fait suite une régression s'étendant jusqu'à l'âge de deux mois. Cette diminution peut s'expliquer par une baisse du flux sanguin hépatique à cette époque de la vie de l'animal où les réservoirs gastriques commencent à se développer. Cette diminution s'observe cependant même chez des animaux de boucherie monogastriques.

4°) - Les valeurs obtenues à partir de l'âge d'un mois sont inversement proportionnelles au poids de l'animal : on pourrait ainsi envisager la clearance fractionnelle de la BSP comme une mesure biochimique de l'état d'engraissement : on sait en effet que la surcharge grasseuse du foie diminue la fonction chromagogue de cet organe (BRADLEY S.E., 1958 - WHEELER H.O., MELTZER J.I., BRADLEY S.E., 1960).

5°) - La clearance fractionnelle hépatique de la BSP observée chez les veaux frisons mâles de THEIX, les seuls qui soient nourris avec un lait reconstitué pauvre en matière grasse, est supérieure à celle des autres groupes d'animaux observés (tableau II). Ces veaux Frisons mâles sont ceux qui reçoivent la plus forte proportion de caséine et on sait que : "c'est en général avec l'aliment qui apporte le plus de cystéine (caséine, lactalbumine) que l'animal résiste le mieux à l'intoxication et rejette le plus d'acide mercapturique" (THIAULT G.A., SY M., FERRANDO R., 1965), l'acide mercapturique intervenant dans la conjugaison de la BSP dans le parenchyme hépatique. Ces résultats concordent également avec ceux de FORBES et SINGLETON obtenus chez des moutons, soumis à des régimes alimentaires à niveau variable en protéines.

E. Comparaison de l'élimination de la Bromesulfonephthaléine et du Rose Bengale chez le veau :

a) Intérêt de l'emploi du Rose Bengale :

Le Rose Bengale (tétraïodo-tétrachlorofluorescéine) fut utilisé pour la première fois par DELPRAT en 1923 pour évaluer le fonctionnement hépatique chez l'homme (DELPRAT G.D., 1923 - DELPRAT G.D., EPSTEIN N.N., KERR J.W., 1924).

Très utilisé par FIESSINGER vers 1934, ce colorant fut abandonné à cause de ses propriétés photosensibilisatrices et hémolytiques. De plus, ce colorant possède une clearance extra-hépatique importante, indépendante de la concentration à laquelle il est injecté, de l'ordre de 0,33 millilitre par minute par kilo de poids vif chez le chien (JONES D.P. et al., 1961).

Cependant, depuis la mise au point du marquage de la molécule par l'iode 131, ce qui permet l'emploi de très faibles doses, son usage a repris. Chez l'individu normal, en 6 minutes le foie capte au moins 50 % du colorant présent dans le plasma deux minutes après l'injection (BAIKISSON B., SHEPTON T.G., SPELMAN M.W., 1958) ; des valeurs légèrement supérieures ont été trouvées chez le chien (BURNS J.M., CLARK C.H., 1963). On n'a jamais pu mettre en évidence les métabolites du Rose Bengale même pour sa conjugaison avec la cystéine marquée au S^{35} (KUBIN R.H., GRODSKY G.R., CARBONE J.V., 1960). Par contre la liaison du Rose Bengale avec l'albumine et les globulines sériques au cours du transport du colorant modifie celles-ci, mais il semble bien qu'il n'y ait aucune transformation métabolique dans le foie (BOCCT V., 1961) ; par contre l'injection de Rose Bengale marqué à l'iode radioactif est toujours suivie par une perte assez rapide de l'isotope (VIRSA M., RABAN P., 1962) qui semble se concentrer dans la thyroïde (BIASSONI P., BESTAGNO M., PELLEGRINI G., 1961). Le mécanisme d'épuration de cette substance n'étant pas identique à celui de la BSP, on pouvait donc penser obtenir des résultats différents de ceux avec la ~~la BSP~~ ^{BSP} ~~la BSP~~, d'autant plus qu'il a été signalé chez le chien des cas d'ascites indécéla- blés par la BSP mais bien mis en évidence par le Rose Bengale (BAIKISSON B. et al., 1956). Enfin chez le mouton intoxiqué expérimentalement au tétrachlorure de carbone, HOLMES a pu montrer que la clearance du Rose Bengale donnait une image exacte du fonctionnement du parenchyme hépatique (HOLMES J.R., 1960). Les expériences de cet auteur sont d'ailleurs les seules concernant l'emploi du Rose Bengale chez les ruminants.

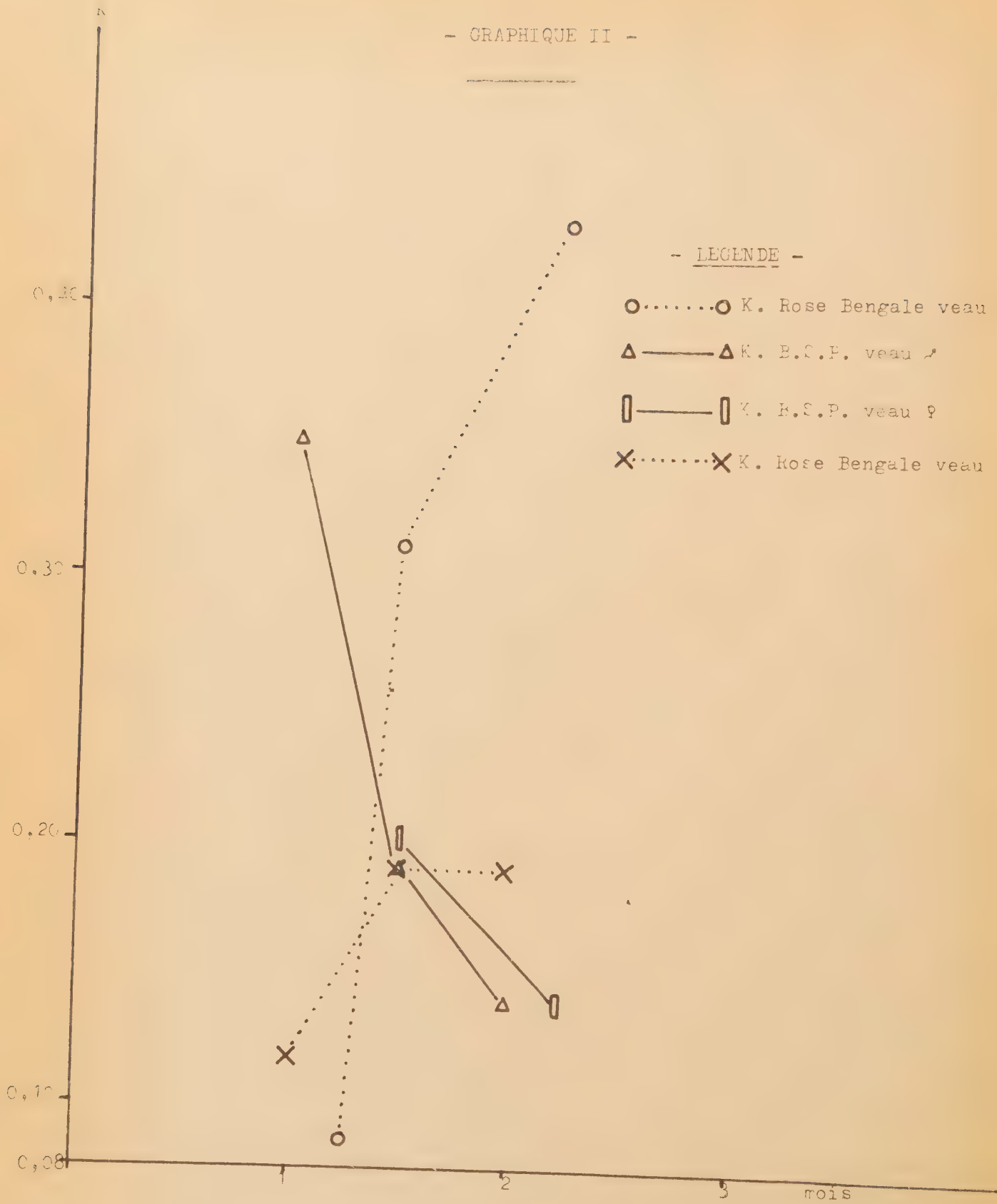
b) Matériel et méthodes :

Nous avons utilisé deux veaux Frisons d'un mois appartenant au Centre de Recherches Zootechniques et Vétérinaires de THEIX.

On prélève 5 ml de sang dans une veine jugulaire externe d'un veau et en utilisant la même aiguille on injecte lentement un mélange contenant 10 centimètres cubes de BSP et 10 centimètres cubes d'une solution isotonique de Rose Bengale à 5 %.

Pour le dosage de la BSP on agit comme précédemment. Pour le Rose Bengale on opère de la façon suivante : environ deux, quatre et huit minutes après l'injection (en notant l'heure exacte), sur la veine jugulaire opposée, on prélève 10 ml de sang sur héparine. Tous les prélèvements sont centrifugés à 2000 tours/minute pendant trente minutes.

- GRAPHIQUE II -



On mesure l'absorption à 546 millimicrons de longueur d'onde en utilisant le blanc pour régler le photocolorimètre sur le zéro de densité optique. On calcule la clearance fractionnelle du Rose Bengale comme celle de la Bromesulfonephthaléine.

Il faut signaler que cette épreuve, contrairement à la précédente, ne permet pas d'éliminer l'influence des variations d'intensité de coloration plasmatique (d'autant plus difficiles à évaluer que le plasma centrifugé est rosé par le colorant) très fréquentes chez le veau.

c) Les résultats obtenus : (graphique II) semblent indiquer que :

- La clearance fractionnelle du Rose Bengale n'est pas diminuée par la présence de la BSP.

- Alors que la clearance fractionnelle de la BSP diminue, celle du Rose Bengale semble augmenter.

Ces résultats concordent avec ceux obtenus chez l'homme (COHEN E.S., et al., 1953).

2°) Les gamma-globulines chez le veau :

A. La transmission de l'immunité chez les différentes espèces animales :

Chez les mammifères l'immunité est transmise par la mère à ses descendants par l'intermédiaire des immuno-globulines (principalement constituées par les gamma-globulines) sur lesquelles sont fixés les anticorps. Suivant l'espèce considérée, ces immuno-globulines peuvent être transmises passivement au jeune par voie sanguine in utero, ou après la naissance par l'intermédiaire du colostrum comme c'est le cas chez les ruminants (HOWE P.E., 1921). La voie de transmission est étroitement liée au mode de placentation de l'espèce considérée, et il peut exister des variantes chez des animaux très voisins. Ainsi, chez le lapin, les immuno-globulines ne traversent pas la barrière placentaire mais sont transmises par l'intermédiaire du sac vitellin, alors qu'elles sont apportées essentiellement par le colostrum au jeune rat et au souriceau chez qui elles traversent facilement la paroi intestinale (BRAMBELL F.W.R., 1966).

Chez l'homme les immuno-globulines traversent aisément la barrière placentaire (BRAMBELL F.W.R., 1961), mais chez les porcs et les ruminants l'immunité n'est acquise qu'après la naissance, par ingestion de colostrum dans les heures qui suivent celle-ci ; ce phénomène avait été vu dès 1921 par HOWE ; des études analogues reprises en 1949 par des auteurs anglais ont montré l'importance de l'ingestion du colostrum par le jeune veau pour le prévenir d'un grand nombre de maladies

infectieuses (ASCHAFFENBURG R. et al., 1949).

B. Structure des immuno-globulines :

D'après les études faites sur les gamma-globulines de l'homme et du lapin, il semble qu'à l'heure actuelle la molécule de gamma-globuline puisse être représentée comme constituée par 4 chaînes peptidiques : deux chaînes A de poids moléculaire voisin de 55 000 entourées de deux chaînes plus courtes B de poids moléculaire voisin de 20 000 ; ces quatre chaînes sont reliées entre elles par des ponts disulfures et l'ensemble de la molécule aurait un poids moléculaire voisin de 150 000.

(FASQUELLE R. et al., 1965 - PIERCE A.E., 1966). Les sites des anticorps ne sont pas encore bien connus : il semble que sur les gamma-globulines de lapin ils varient selon que l'on considère les anticorps de cheval ou de cobaye (FASQUELLE R. et al., 1965). Par contre, en clivant la molécule de gamma-globulines par la papaïne selon la méthode de PORTER, le point de clivage est tel qu'un fragment ne contenant que des chaînes A ne possède pas de site anticorps alors qu'il en existe un sur chacun des deux autres fragments formés l'un et l'autre de chaînes A et B.

Cette fragmentation de la molécule d'immuno-globuline pourrait d'ailleurs peut-être expliquer en partie certaines particularités de l'absorption des protéines colostrales chez le veau.

C. L'absorption des immuno-globulines colostrales par le veau :

a) Origine de ces immuno-globulines colostrales chez la vache :

Il a été montré chez les vaches (LARSON B.L., 1958), grâce à des études électrophorétiques, qu'un mois environ avant le part on observe une diminution de certaines protéines sériques lesquelles s'accumulent dans le pis où le colostrum est en voie d'élaboration (SENFT B., RAPPEN W., 1964). Des études identiques plus récentes (PIERCE A.E., FEINSTEIN A., 1965) ont montré que les gamma-globulines colostrales étaient identiques aux gamma-globulines sériques, mais il semble que ce soient celles migrant le plus rapidement à l'électrophorèse qui s'accumulent dans le pis en plus grande quantité. Des résultats identiques ont d'ailleurs été trouvés chez la chèvre (POPOVICI D., MICUSAN V., 1963).

Mais si l'origine de ces protéines est bien connue aujourd'hui, leur absorption par le veau pose encore de nombreux problèmes !

b) L'absorption des gamma-globulines par le veau :

On sait depuis longtemps que les globulines absorbées au cours de la têtée se retrouvent dans le sang de l'animal quelques heures plus tard (HOWE P.F., 1921).

Cependant cette traversée de la paroi du tube digestif ne leur semble possible, pour une raison inconnue, que pendant environ 36 heures après la naissance. De nombreuses recherches ont été entreprises sur ce sujet, aussi bien d'ailleurs chez le porcelet que chez le veau.

Chez le porcelet, l'ingestion du colostrum au bout de 24 heures après la naissance provoque en même temps qu'une augmentation des globulines sériques totales de 0,9 à 3,6 g/100 ml, une augmentation de 30 % du volume plasmatique (Mac CANCE R.A., WIDDOWSON E.F., 1959). La concentration du colostrum en globulines semble favoriser leur absorption (KAELBERLE M.L., SEGRE S., 1964). De plus, il semblerait que le lait de truie contienne pendant les 48 heures qui suivent la mise-bas une substance inhibitrice de la trypsine, laquelle ajoutée au lait distribué à des porcelets plus âgés permet l'absorption intestinale des gamma-globulines par ceux-ci (CHAMBERLAIN A.G., PERRY G.C., JONES R.E., 1965). Enfin des études in vitro ont montré que le phénomène était spécifique, et ne se produisait qu'avec certaines lactoglobulines (PIERCE A.E., SMITH M.W., 1966) ; cette absorption de macromolécules par pinocytose peut en outre être inhibée par un manque d'oxygène ou de sodium, ou par la présence d'arséniate ou de fluorures (LECCE J.G., 1966).

Un phénomène analogue de pinocytose a été observé chez le veau (COMLINE R.S., ROBERTS H.E., 1951). Cependant, chez celui-ci, la période pendant laquelle les gamma-globulines peuvent franchir la paroi intestinale serait plus courte, ne dépassant pas les 36 heures qui suivent la naissance ; elles passent dans le sang en y étant amenées par la lymphe, une à deux heures après le repas et y atteignent leur taux maximum vers la 6ème heure. Dans les douze premières heures de la vie il ne paraît pas y avoir de corrélation entre l'âge du veau au moment du repas et la précocité de la présence des anticorps dans le sang et le taux maximum atteint par eux (SCHOENAERS S., KAECKENBEECK A., 1963). La concentration sérique maxima en gamma-globulines serait obtenue vers la douzième heure après la naissance (JURENKOVA G., POPOVICI D., 1966) ; le colostrum renferme alors une protéine qui, en présence de phosphate et de glucose 6-phosphate, accélère beaucoup la traversée de l'épithélium intestinal par les globulines (BALFOUR W.E., COMLINE R.S., 1962).

D. Evolution du taux de gamma-globulines chez le veau de la naissance au sevrage :

a) Intérêt de l'étude de cette évolution :

Chez les animaux privés de colostrum on observe une agammaglobulinémie qui expose l'animal à de nombreux troubles infectieux pendant le mois qui suit la naissance

(ASCHAFFENBURG R., 1949 - GAY C.C., FISHER E.W., Mac EWAN A.D., 1965). Il était donc intéressant d'étudier la variation de la gamma-globulinémie chez les animaux depuis la naissance jusqu'au sevrage et de voir notamment à partir de quel âge l'animal était capable de synthétiser lui-même les gamma-globulines et ainsi, de mieux résister aux infections.

b) Matériel et méthodes :

Les animaux utilisés ont été les mêmes que les précédents. On recueille 5 cm³ de sang à une veine jugulaire, on laisse ce sang coaguler pendant 12 h et on prélève le sérum.

La méthode utilisée pour ce dosage est une méthode dérivée de celle de KUNKEL (KUNKEL H.G., 1947) mise au point chez l'homme, modifiée par ASCHAFFENBURG pour l'application au veau nouveau-né (ASCHAFFENBURG R. et al., 1949). Cette méthode, bien que moins précise que l'électrophorèse, est très suffisante pour suivre l'évolution du taux des gamma-globulines au cours d'une certaine période (DIMOPOULOS G.T., 1963).

On dilue 0,1 ml de sérum (prélevé avec une pipette de précision) dans 0,9 ml d'eau distillée neutre. On ajoute, à 1 ml du sérum dilué, 5 ml d'une solution de sulfate de zinc à pH = 7 (250 mg ZnSO₄, 7 H₂O dans un litre d'eau). On agite. On laisse au repos une heure. Ensuite on mesure l'intensité du précipité obtenu au photolorimètre à 638 millimicrons. On règle l'appareil sur le zéro de densité optique en utilisant une cuve contenant 0,1 ml de sérum et 4,9 ml d'eau distillée neutre : on évite ainsi les inconvénients dus aux variations de colorations du sérum.

Pour obtenir, en grammes par cent millilitres, la concentration du sérum en gamma-globulines il suffit de reporter la lecture opacimétrique sur la courbe étalon.

Cette courbe étalon est obtenue de la façon suivante : on prépare une solution aqueuse à 5 % de gamma-globulines (gamma-globuline BIOTROL - PARIS) dans laquelle on prélève des étalons de 0,1 ; 0,2 ; 0,3...1 ml. On complète à 1 ml avec de l'eau neutre et on traite comme les sérums en utilisant une cuve contenant de la solution zincique pour régler l'appareil sur le zéro de densité optique.

c) Résultats - Tableau III

	Age des animaux au moment des prélèvements					
	2 jours	8 jours	15 jours	1 mois	1 mois 1/2	2 mois
Gam.glob.	(19)	(19)	(20)	(19)	(17)	(17)
g/100 ml	2,169	2,071	2,100	2,318	3,079	3,365
Poids (Kg)	38,4	43,1	47,7	57,6	67,3	79,2
K	0,141	0,168	0,193	0,143	0,116	0,127
Gam.glob.	(16)	(18)	(18)	(19)	(19)	(19)
g/100 ml	2,900	2,544	2,783	2,832	3,000	3,274
Poids (Kg)	33,5	37,7	43,3	52,3	62,9	73,3
K	0,123	0,138	0,161	0,154	0,147	0,134
Gam.glob.	(1)	(3)	(4)	(4)	(8)	(3)
g/100 ml	1,600	1,800	1,950	1,975	2,300	3,000
Poids (Kg)	31,0	31,3	40,2	49,7	67,3	79,3
K	0,178	0,240	0,260	0,323	0,213	0,220
Gam.glob.	(4)	(5)	(3)	(5)	(4)	(4)
g/100 ml	2,125	2,200	1,783	2,430	3,125	3,325
Poids (Kg)	35,0	39,8	43,0	44,6	57,3	60,5
K	0,163	0,163	0,280	0,325	0,270	0,215
Gam.glob.	(2)	(3)	(2)	(3)	(3)	(3)
g/100 ml	2,450	2,033	2,000	2,033	3,000	3,533
Poids (Kg)	34,5	37,0	40,6	46,3	57,3	64,0
K	0,305	0,300	0,205	0,320	0,243	0,203
Gam.glob.	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
g/100 ml	+	2,950	2,930	2,750	2,430	2,330
Poids (Kg)	44,8	52,1	58,8	78,5	89,6	106,0
Gam.glob.	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)
g/100 ml	+	3,500	3,030	2,370	2,130	2,630
Poids (Kg)	39,7	47,7	54,7	71,0	83,3	99,0
K	+	0,120	0,146	0,048	0,106	0,104

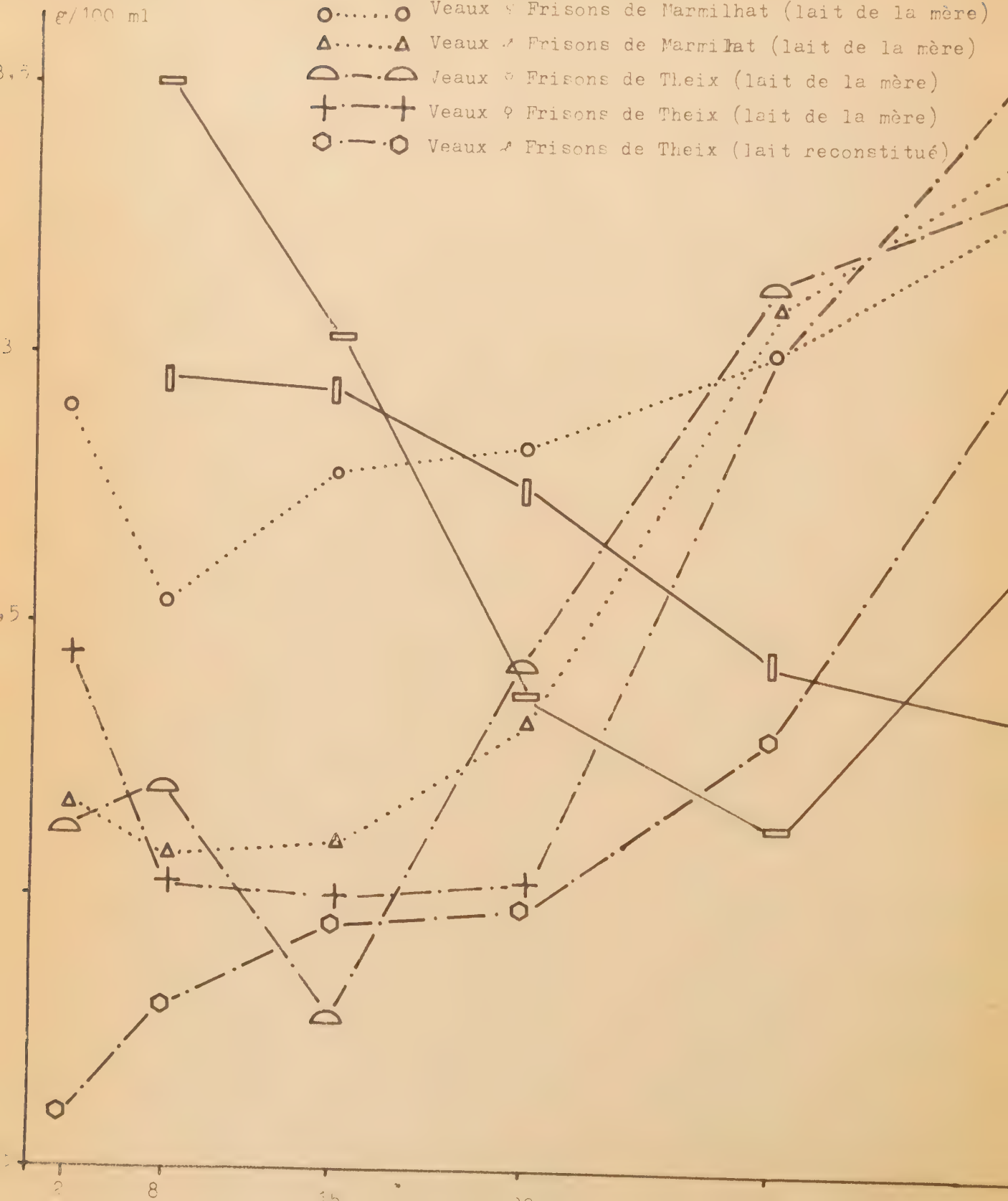
ts n'ont pas pu être effectués sur les animaux de 2 jours.

ffres entre parenthèses indiquent le nombre d'animaux utilisés pour le dosage des g
 ente la clearance fractionnelle hépatique de la BSP. globu

Légende

- — □ Veaux ♂ charolais (lait de la mère)
 ▮ — ▮ Veaux ♀ charolais (lait de la mère)
 ○ ○ Veaux ♂ Frisons de Marmilhat (lait de la mère)
 △ △ Veaux ♀ Frisons de Marmilhat (lait de la mère)
 ◐ — ◐ Veaux ♂ Frisons de Theix (lait de la mère)
 + — + Veaux ♀ Frisons de Theix (lait de la mère)
 ◉ — ◉ Veaux ♂ Frisons de Theix (lait reconstitué)

γ-globulines
g/100 ml



Sur le tableau III et le graphique III, nous voyons que :

1°) - Chez la plupart des animaux la concentration des gamma-globulines sériques diminue pendant au moins la première semaine de la vie.

2°) - Jusqu'à l'âge de 8 jours, la concentration en gamma-globulines sériques observée chez les femelles est toujours supérieure à celle observée chez les mâles d'un même lot quels que soient les groupes d'animaux considérés.

3°) - La décroissance de la concentration est beaucoup plus importante chez les charolais que chez les autres animaux ; ces veaux charolais ont reçu la totalité du colostrum fourni par leur mère, donc la concentration initiale en gamma-globulines sériques était supérieure chez ces animaux.

4°) - La synthèse des gamma-globulines, quoique pouvant exister chez le fœtus (BROWN R.D., 1956 - LAMARRE B., 1965) est très réduite pendant le premier mois de la vie. Elle n'acquiert une réelle valeur qu'au cours du deuxième mois.

5°) - Il n'y a apparemment pas de relation entre la synthèse des gamma-globulines, la croissance corporelle et la fonction antitoxique du foie, du moins chez des veaux sains.

1°) Le test de la clearance fractionnelle hépatique de la Bromesulfonephtaléine (K) a été pratiqué sur 30 veaux Frisons appartenant au domaine du Lycée Agricole de CLERMONT-FERRAND - MARILLIAT et au Centre de Recherches Zootechniques et Vétérinaires de THEIX et sur 5 veaux charolais appartenant à une exploitation agricole de la Creuse. Le test a été effectué sur chaque animal à l'âge de 2, 8, 15, 30, 45, et 60 jours. 231 mesures de K ont ainsi pu être effectuées.

2°) Les résultats obtenus montrent que :

- Chez tous les animaux la valeur de K augmente pendant les 3 ou 4 premières semaines de la vie. A cette période d'augmentation fait suite une période de diminution de la clearance fractionnelle hépatique jusqu'à l'âge de deux mois.

- Chez les différents lots d'animaux recevant du lait naturel, du fourrage et de l'eau, les valeurs de K obtenues à partir de l'âge de un mois sont inversement proportionnelles au poids moyen du lot aux dates où ont été effectuées les mesures.

- Seul le lot d'animaux nourris avec un lait reconstitué possède une clearance fractionnelle hépatique nettement supérieure à celle observée chez les autres veaux. Ainsi un lait à faible teneur en matière grasse semble favoriser la fonction chromatographe du foie, laquelle joue un rôle important dans les processus de détoxification. Il serait évidemment prématuré d'en tirer des conclusions diététiques.

- Le test de la Bromesulfonephtaléine est facilement réalisable et donne des résultats reproductibles chez le veau ; il pourrait donc probablement être utilisé pour mesurer la dégénérescence graisseuse du foie ainsi que cela est pratiqué chez l'homme.

3°) La mesure du taux de gamma-globulines chez 51 veaux Frisons et 7 veaux charolais de mêmes origines que les précédents a également été effectuée aux mêmes âges. 326 déterminations ont ainsi pu être réalisées selon une méthode très voisine du test de KUNKEL, mise au point par ASCHAFFENBURG chez le jeune veau.

4°) Les résultats obtenus montrent que :

- la concentration des gamma-globulines sériques diminue chez la plupart des animaux entre 2 et 8 jours. Jusqu'à cet âge la gamma-globulinémie des mâles est toujours inférieure à celles des femelles du même groupe, quels que soient les lots d'animaux considérés.

- chez les animaux charolais nourris au pis et recevant la totalité du colostrum maternel, la gamma-globulinémie est jusqu'à l'âge de 15 jours, très supérieure

à celle observée chez des animaux frisons de même âge et de même sexe et nourris au seau.

-La synthèse des gamma-globulines chez le veau semble débiter vers l'âge d'un mois.

- chez des animaux sains, il n'y a pas de relation apparente entre la synthèse des gamma-globulines, la croissance corporelle et la fonction antitoxique du foie.

ALBOT G., TOULET J., 1965. Essai sur l'interprétation diagnostique de la Bromesulfonephthaléine.

Sem.Hop.Path.Biol., 41, 1919-1937.

ASCHAFFENBURG R., BARTLETT S., KON S.K., TERRY P., THOMPSON S.Y., WALKER D.M., BRIGGS C., COTCHIN E., LOVELL R., 1949. The nutritive value of colostrum for calf.

Brit.J.Nutr., 3, 187-204.

BAKER K.J., 1966. Binding of Sulfobromophthalein sodium and Indocyanin Green by plasma α_1 lipoproteins.

Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 122, 957-963.

BAKER K.J., BRADLEY S.E., 1966. Binding of Sulfobromophthalein sodium by plasma albumin. Its role in hepatic BSP extraction.

J.clin.Invest., 45, 281-287.

BALFOUR W.E., COMLINE R.S., 1962. Acceleration of the absorption of unchanged globulin in the new-born calf by factors in colostrum.

J.Physiol., 160, 234-257.

BALKISSOON B., SHELTON T.G., SPEILMAN M.W., 1958. The rapid determination of plasma volume with a simultaneous estimation of excretory liver function in patients by the Rose Bengal dye method.

Ann.Surg., 147, 505-514.

BALKISSOON B., SPEILMAN M.W., HAWTHORNE E.W., 1956. Blood volume, intracellular and extracellular fluid spaces in normal dogs and in dogs with ascites secondary to severe tricuspid insufficiency.

Am.J.Physiol., 184, 282-286.

BIASSONI P., BESTAGNO L., PELLEGRINI G., 1961. Ricerche sul metabolismo del rosa bengala marcato con radioattivo nell'uomo e nell'animale da esperimento.

Arch.E.Maragliano Patol.Clin., 17, 807-817.

BOCCI V., 1961. Radioactive Rose Bengal in normal rabbits : its relation to plasma proteins, plasma disappearance and excretion.

Arch.Fisiol., 41, 173-197.

BOURDON G., 1964. Etude quantitative de l'épuration sanguine de la BSP chez le rat.

Rev. Hépat., 14, 2-80.

BOURDON G., FAUVERT R., 1958. Etude expérimentale de l'épuration sanguine de la B.S.P. par le foie chez le rat Wistar.

Rev.Int.Hépat., 7, 473-524.

BOURDON G., FAUVERT R., NICOILO F., D'AUTEUIL P., 1960. Recherches sur le mécanisme des perturbations apportées par le déhydrocholate de sodium à l'épuration sanguine et à l'élimination biliaire de la BSP.

Rev.int.Hépat., 8, 1215-1246.

BRADLEY S.E., 1958. The excretory function of the liver.

Harvey Lectures, 54, 131-155.

BRADLEY S.E., INGELFINGER F.J., BRADLEY G.P., CURRY J.J., 1945. The estimation of hepatic blood flow in man.

J.Clin.Invest., 24, 890-895.

BRAMBELL F.W.R., 1961. The transmission of antibodies from mother to foetus. Problems concerning the transmission of immunity from mother to young.

Proc.Roy.Soc.Med., 54, 992-993.

BRAMBELL F.W.R., 1966. The transmission of immunity from mother to young and the catabolism of immunoglobulins.

Lancet, 2, 1087-1093.

BRAUER R.W., 1957. In Hepatic Frontiers.

Intern.Symp.Henry Ford Hosp. (Detroit). Little and Cy Edit.

BRAUER R.W., KREBS J.S., 1962. La conjugaison de la BSP. Etudes récentes sur la biochimie de ce phénomène et sur ses conséquences pour l'élimination de la BSP. par le foie.

Rev.Int.Hépat., 12, 377-406.

BROWN R.D., 1956. The production of antibodies by very young calves.

Vet.Rec., 26, 653.

BURNS J.N., CLARK C.H., 1963. A modification of the rose bengal method for measuring the excretory function of the canine liver.

J.A.V.M.A., 142, 107-108.

CAMPBELL J.G., 1959. Further observations on the liver clearance of bromosulfone-phthalein in the fowl and its relation to oestrogen-androgen balance.

Proc.R.Soc., B, 67, 303-318.

CAROLI J., NYS A., ALLIOT F., 1956. Pentes d'élimination de la BSP après injection unique. Leur valeur diagnostique dans les maladies hépatobiliaires.

Sem.Hop., Path.Biol., 32, 1013-1021.

- CHAMBERLAIN A.G., PERRY G.C., JONES R.E., 1965. Effect of trypsin inhibitor isolated from sow's colostrum on the absorption of gamma-globulins by piglets. Nature, 207, 429.
- CHAPMAN N.D., GOLDSWORTHY P.D., NYHUS L.N., VOLWILLER W., HARKINS K.J., SEATTLE P.J. 1960. Studies in isolated organ physiology : Bromsulphthalein clearance in the isolated perfused bovine liver. Surgery, 48, 111-114.
- CLARKSON M.J., RICHARDS T.G., 1967. Bromsulphthalein liver clearance in the bird. II. Transfer rates in normal turkeys. Res.Vet.Sci., 8, 48-52.
- COHEN H.C., GIANIRACUSA J.E., STRAIT L.A., ALTHAUSEN T.L., KARS S., 1953. Studies on Bromsulphthalein excretion. II. A method for the simultaneous performance of the Bromsulphthalein and Rose Bengal excretion tests. Gastroenter., 25, 232-236.
- COHN C., LEVINE R., KOLINSKI M., 1948. Hepatic and peripheral removal rates in the dog for intravenously injected BSP. Amer.J.Physiol., 155, 286-289.
- CORNELIUS C.E., 1963. In CORNELIUS C.E., KANEKO J.J., Clinical biochemistry of domestic animals, 225-301. Acad.Press Edit.
- DELANNE R., DE BOELPAEPE F., HIRSCH F., DONY A., 1960. L'épreuve à la BSP fractionnée comparée à d'autres tests hépatiques A propos de 234 cas. Acta Gastr.Enterol.Belg., 23, 723-728.
- DELCOURT R., 1958. In Protides of the biological fluids, 118-126. Elsevier Edit.
- DELPRAT G.D., 1923. Studies on liver function. Rose Bengal elimination from the Arch.Int.Med., 32, 402-410.
- DELPRAT G.D., EPSTEIN N.N., KFRAT W.J., 1924. A new liver function test. The elimination of Rose Bengal when injected into the circulation of human subjects. Arch.Int.Med., 34, 523-541.
- DINOPOULOS G.T., 1963. In CORNELIUS C.E., KANEKO J.J., Clinical biochemistry of domestic animals, 109-201. Acad.Press.

DOBSON E.L., JONES H.B., 1962. The behaviour of intravenously injected particulate material. Its rate of disappearance from the blood stream as a measure of liver blood flow.

Acta med.Scand., 144, suppl. 273, 1-71.

FASQUELLE R., BARBIER P., DAGUET C., GOUILLET P., 1965. In Elements d'immunologie générale.

Masson Edit.

FAUVERT R., 1961. In FAUVERT R., HARTMANN L., Techniques modernes de laboratoire, 31-37.

L'Expansion Edit.

FORBES T.G., SINGLETON A.G., 1966. Bromosulphalein liver clearance in non-pregnant ewes.

Brit.Vet.J., 122, 55-64.

GAJDOS A., 1966. Données récentes sur la biosynthèse des pigments biliaires.

Presse Méd., 74, 2099-2104.

GAY C.C., FISHER E.W., Mc EWAN A.D., 1965. Seasonal variations in gamma-globulins levels in neonatal market calves.

Vet.Rec., 77, 994.

GOODMAN R.D., 1952. BSP clearance : a qualitative clinical test of liver function.

J.Lab.Clin.Med., 40, 531-536.

HALPERN B.N., BENACERAF B., BIOZZI G., 1953. Quantitative studies of the granulopexic activity of the reticulo-endothelial system.

Brit.J.Exp.Pathol., 34, 426-440.

HALPERN B.N., BIOZZI G., BENACERAF B., STIFFEL C., 1954. Facteurs réagissant sur la fonction phagocytaire du système reticulo-endothelial.

Rev.Hémat., 9, 621-642.

HALPERN B.N., BIOZZI G., BENACERAF B., STIFFEL C., HILLEMANN B., 1956. Cinétique de la phagocytose d'un sérum-albumine humaine spécialement traitée et radiomarquée et son application à l'étude de la circulation hépatique chez l'homme.

C.R.Soc.Biol., 150, 1307-1311.

HALPERN B.N., BIOZZI G., MENE G., BENACERAF B., 1951. Etude quantitative de l'activité granulopexique du système réticulo-endothelial par l'injection intraveineuse d'encre de chine chez les diverses espèces animales.

Ann.Inst.Pasteur, 80, 1-23.

- HANSEN M.A., 1962. The Bromsulfphalein Test in Ruminants.
Proc. 9th Veterinary Congress, 155-159.
- HARDY R.N., 1965. Intestinal absorption of macromolecules in the new-born pig.
J. Physiol., 176, 19P-20P.
- HOLMES J.R., 1960. A preliminary report on the use of I¹³¹ labelled Rose Bengal.
as a liver function test in sheep.
8888ell veter., 50, 308-318.
- HOWE P.E., 1921. An effect of the ingestion of colostrum upon the composition of
the blood of new-born calves.
J. Biol. Chem., 49, 115-118.
- HUNTON D.B., BOLLMAN J.L., HOFFMAN H.N., 1960. Studies of hepatic function with
endocyanin green.
Gastroenterol., 39, 713-724.
- JAVITT N.B., 1961. Glutathione : Role in conjugation in the liver.
Amer. J. Med., 30, 341-344.
- JIRSA M., RABAN P., 1962. Metabolism of rose bengal.
Nature, 195, 1100-1101.
- JONES D.P., TERZ J., LAWRENCE W., POPPEL J.W., 1961. Extrahepatic clearance of
I¹³¹ Rose Bengale.
Amer. J. Physiol., 201, 1025-1026.
- JURENKOVA G., POPOVICI D., 1966. La variation des protéines sériques et des frac-
tions protéiques du sérum sanguin chez les veaux.
Lucr. St. Inst. Cercet. Zoot., 24, 173-190.
- KAELEBERIE N.L., SEGRE D., 1964. Intestinal absorption of homologous and heterolo-
gous serum globulins by the new-born pig.
Amer. J. Vet. Res., 25, 1096-1102.
- KREBS J.S., BRAUER R.W., 1942. Uptake of BSP by the liver of the rat. Studies with
radioactive BSP.
Fed. Proc., 8, 310.
- KREBS J.S., BRAUER R.W., 1958. Metabolism of Sulfobromophthalein Sodium in the rat.
Amer. J. Physiol., 194, 37-43.
- KUBIN R.H., GROFSKY G.M., CARBONE J.V., 1960. Investigation of rose bengal conju-
gation.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 104, 650-653.
- KUNKEL H.C., 1947. Estimation of alteration of serum gamma-globulins by a turbidi-
metric method.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 66, 217-220

LAMARRE B., 1965. Les variations physiologiques et pathologiques du taux des protéines sériques chez le veau. Applications pratiques au traitement et à la prophylaxie des maladies néo-natales.

Thèse Doct.Vét.Alfort, 79p.Au Manuscrit Edit.

LARSON B.L., 1958. Transfer of specific blood serum proteins to lacteal secretions near parturition.

J.Dairy Sci., 41, 1033-1044.

LAVERS G.D., COLE W.H., KEETON R.W., GEHARDT M.C., DYNIEWICZ P.C., 1949. BSP clearance.

J.Lab.Clin.Med., 34, 965-972.

LECCE J.G., 1966. In vitro absorption of gamma-globulin by neonatal intestinal epithelium of the pig.

J.Physiol., 184, 594-604.

Mc CANE R.A., WIDDOWSON E.M., 1959. The effect of colostrum on the composition and volume of the plasma of new-born piglets.

J.Physiol., 145, 547-550.

MIXNER J.P., ROBERTSON W.G., 1957. Bromsulphalein fractional clearance in dairy cattle as a criterion of liver function, and the simultaneous determination of volumes of plasma and blood.

J.Dairy Sci., 40, 914-921.

NIKOLIC B., NIKOLIC V., NEVENIC V., BUGARSKI M., PAVLOVIC O., CIRIC V., MIADENOVIC Z., POLIC F., 1962. The values of some liver function tests in normal and fasciola hepatica invaded sheep and cattle.

Acta Vet., 12, 52-58.

OBRINSKY W., DENLEY M.L., BRAUER R.W., 1952. Sulfobromophthalein sodium excretion test as a measure of liver function in premature infants.

Pediatrics, 9, 421-429.

PIERCE A.E., 1966. Modern trends in animal health and husbandry. Recent developments in the isolation and characterization of proteins and their application to the immune globulins.

Brit.Vet.J., 122, 3-17.

PIERCE A.E., FEINSTEIN A., 1965. Biophysical and immunological studies on bovine immune globulins with evidence for selective transport within the mammary gland from maternal plasma to colostrum.

Immunology, 8, 106-123.

PIERCE A.E., SMITH M.W., 1966. The in vitro transfer of bovine immune lactoglobulin across small intestine of new-born pigs.

J.Physiol., 184, 85P-86P;

- POPOVICI D., MICUSAN V., 1963. Recherches sur les fractions protéiques du sang maternel, du sang du nouveau-né et du colostrum chez les chèvres.
Stud.Cercet.Bioch., 6, 39-48.
- ROBERTSON W.G., MIXNER J.P., BAILEY W.W., LENNON H.D., 1957. Determination of liver function, plasma and blood volume in ketotic cows, using bromsulfalein.
J.DairySci., 40, 977-980.
- ROSENTHAL J.M., WHITE E.C., 1925. Clinical application of the BSP test for hepatic function.
J.Am.Med.Ass., 84, 1112-1114.
- RUCKEBUSCH Y., 1966. Etude expérimentale des corrélations biochimiques histologiques électro-graphiques et comportementales de l'hépatotoxicité médicamenteuse.
Rev.Méd.Vét., 117, 667-697.
- SHOENAEFS F., KAPCKENBEEK A., 1963. Contribution à l'étude de la phase initiale de la résorption intestinale des anticorps chez le veau nouveau-né.
Ann.Méd.Vét., 2, 81-83.
- SENFT B., RAPPEN W., 1964. Untersuchung über die Zusammensetzung der Kolostralmilch bei Schwarzbunten Kühen.
Milchwiss., 19, 577-583.
- SHEPPARD G.W., GILBERT J., HAHN P.F., 1951. Disappearance of isotopically labeled gold colloids from the circulation of the dog.
Amer.J.Physiol., 164, 345-350.
- SOVA Z., KOMAREK J., 1964 a. Der Bromsulfalein. Leberfunktionstest beim Pferd.
1.Mitteilung : Die direkte Bestimmung der Farbstoffretention.
Zbl.Veter. Med., 11A, 448-460.
- SOVA Z., KOMAREK J., 1964 b. Der Bromsulfalein. Leberfunktionstest beim Pferd.
2.Mitteilung : Indirekte Bestimmung der Eliminationswerte bei gesunden und kranken Pferden.
Zbl.Veter.Med., 11A, 502-509.
- THIAULT G.A., SY M., FERRANDO R., 1965. Rôle des acides aminés dans les processus de détoxication.
Rec.Méd.Vét., 141, 507-521.
- WHEELER H.O., MELTZER J.I., BRADLEY S.E., 1960. Biliary transport and hepatic storage of sulfobromophthalein sodium in unanesthetized dog, in normal man and in patients with hepatic lesion.
J.Clin.Invest., 39, 1131-1144.
-

DEUXIEME THESE

"Physiologie et pathologie du calcium en particulier
chez les Ruminants."

VU ET APPROUVE

Clermont-Fd, le 14 Juin 1967

Le Doyen,

M. Roques

M. ROQUES

T PERMIS D'IMPRIMER n° 3.1 67.
mont-Fd, le

LE RECTEUR DE L'ACADEMIE
DE CLERMONT-FERRAND,

E. Lapalus
E. LAPALUS

